

AVERTINA

ESTUDO FARMACODINÂMICO

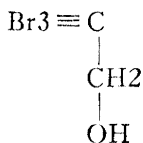
PROF. DR. LOFORTE

Catedrático de Farmacologia

DR. PEDRO SIRANGELO

Livre Docente e assistente de Farmacologia

A AVERTINA ou tri-bromo-etanol ou ainda alcool tri-bromo-etílico ($\text{Br}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$) foi obtida primeiramente por Willstater e Duisberg por redução do bromal.



E' um corpo dotado de propriedades anestésicas quando administrado seja pela via retal como pela via venosa; por via oral também se produz a anestesia, porém menos segura e constante com as mesmas doses. E' entretanto a avertina, de todos os anestésicos, aquele que mais tem sido empregado por via retal, que é aliás sua via de introdução usual em cirurgia. Muito antes do emprêgo da avertina o emprêgo dos anestésicos por via retal tinha sido tentado e Roux em 1846 procurou anestesiá-los indivíduos com soluções de éter.

Conquanto a anestesia assim obtida fôsse boa, as lesões que o éter produzia sobre a mucosa intestinal eram de tal ordem que só as retites decorrentes da mesma, a fizeram ser abandonada. Mais tarde Pyrogoff empregou os vapores de éter mas as lesões também foram graves e em 1913, Gwathmey, recomendou a solução de éter em óleo a 35 % com o mesmo fim mas os resultados também não foram bons.

Em 1926, Eicholtz, estudando a avertina, empregou-a por via retal obtendo ótimos resultados, indicando-a como o anestésico ideal.

Eckstein, empregou a avertina primeiramente no tratamento da tosse espasmódica da coqueluche obtendo bons resultados.

Butzengeiger empregou pela primeira vez a avertina como anestésico no homem, iniciando assim um novo periodo de anestesia em cirurgia, afirmando que, entre outras vantagens, a anestesia pela avertina, diminua consideravelmente as complicações post-anestésicas.

Entretanto, acreditava que "a anestesia completa pela avertina não deverá ser forçada." (Eichenberg). Ele foi o verdadeiro creador da anestesia de base pela avertina.

Kirschner preconizou a via endovenosa na anestesia pelo tribromoetanol, que, entretanto, nunca foi largamente usada.

No Brasil parece que foram Kayser e Guerra Blessmann os primeiros a realizá-la, por via retal.

Propriedades físicas

E' uma substância branca, cristalina, fusível entre 79 e 80° C. solúvel na água, na proporção de 2 ½ a 3 ½ % à temperatura de 40° C. e 2 % à temperatura de 20° C.

Aquecida em solução, acima de 40° C. decompõe-se deixando em liberdade o ácido bromídrico e o aldeído dibromoacético. A solução é igualmente decomposta pela ação da luz e, mais facilmente, pela ação dos raios ultravioletas.

Absorção pelo organismo

A absorção por via retal de qualquer medicamento é sempre muito variável, dependendo de um grande número de fatores.

Há, um grau médio de absorção por essa via que nos permite, em geral, determinar a maior ou menor dificuldade com que os medicamentos penetram no organismo através da mucosa do reto e dos cólons, mesmo deixando de lado as particularidades anatómicas de cada indivíduo.

Sebening, citado por Eichenberg, estudou minuciosamente a questão de comportamento dos líquidos e soluções, administrados por enteroclise, e a absorção dos mesmos pelas mucosas das porções do intestino grosso que com elas estavam em contacto. Para isso administrava soluções de avertina associadas a um sal de bário para que se tornassem visíveis aos raios X. Assim pôde verificar que o clister ora atingia todo o intestino grosso, ora unicamente as primeiras porções do mesmo, ora ainda não passava da empôla retal. Só depois de 30 minutos é que esse líquido começava a ser movimentado pela ação do peristaltismo intestinal, repartindo-se em porções que eram jogadas para os ângulos esplênico ou hepático, ou ainda para a alça sigmoide ou empôla retal. Depois de uma hora era encontrado coletado nos segmentos interiores. Ele provou assim que todo o intestino grosso podia participar da absorção da avertina.

Tem-se levantado a hipótese de que unicamente certas partes do intestino grosso tivessem a propriedade de absorver a avertina-mas, as experiências têm demonstrado que, é absorvido igualmente por toda a mucosa.

Parece que "todo o intestino grosso é suscetível de absorver, assimilar a avertina." (Eichenberg).

A absorção se faz muito rapidamente e, é comum no fim dos primeiros 6 a 10 minutos estar já o doente bastante anestesiado e no fim de 15 a 20 em narcose profunda.

E' interessante notar que a avertina é absorvida mais rapidamente que a água, segundo Straub. A absorção faz-se rapidamente no início da anestesia para depois se tornar mais lenta, 2 horas depois não se encontrando no intestino senão traços de anestésico. Somente quando a solução é a

1,5 % a absorção da água e da avertina se fazem com idêntica rapidez.

Concentração de medicamento no sangue

A quantidade de medicamento no sangue depende antes de mais nada da via de introdução e da capacidade de destruição hepática deste álcool. Em geral vamos encontrar 6 a 15 mgrs. %. A concentração cresce rapidamente no início da anestesia, para depois de atingir um máximo e começar a cair lentamente. A parte do anestésico que é absorvida pelas veias hemorroidárias não passa pelo fígado, entrando diretamente na corrente circulatória.

Na corrente circulatória vai o tribromo-etanol se fixar em maior quantidade sobre o cérebro e, em ordem decrescente de quantidade sobre os rins, a gordura, o fígado, o coração e os músculos. No sangue existe em maior quantidade nos glóbulos que no soro. E' interessante verificar que sendo a avertina destruída quase totalmente ao nível da glândula hepática ela aí se encontra em menor quantidade que em outros órgãos.

Desintoxicação do organismo

A molécula da avertina não se desintegra facilmente e o organismo, para se ver livre do tóxico, transforma-o numa substância menos tóxica e mais solúvel, que é facilmente eliminada. Agindo o ácido glucurônico, que é uma substância derivada dos açúcares animais, sobre a avertina, forma-se o ácido urobromálico, ao nível do fígado, que é então rápida e facilmente eliminado.

E' interessante estudar neste anestésico, administrado por via retal, o chamado tempo de desintoxicação, isto é, o tempo em que o indivíduo se consegue libertar da totalidade do medicamento ou de quantidade suficiente para lhe permitir a volta a um estado quase normal.

Chama-se tempo de desintoxicação o tempo que medeia entre o momento em que o

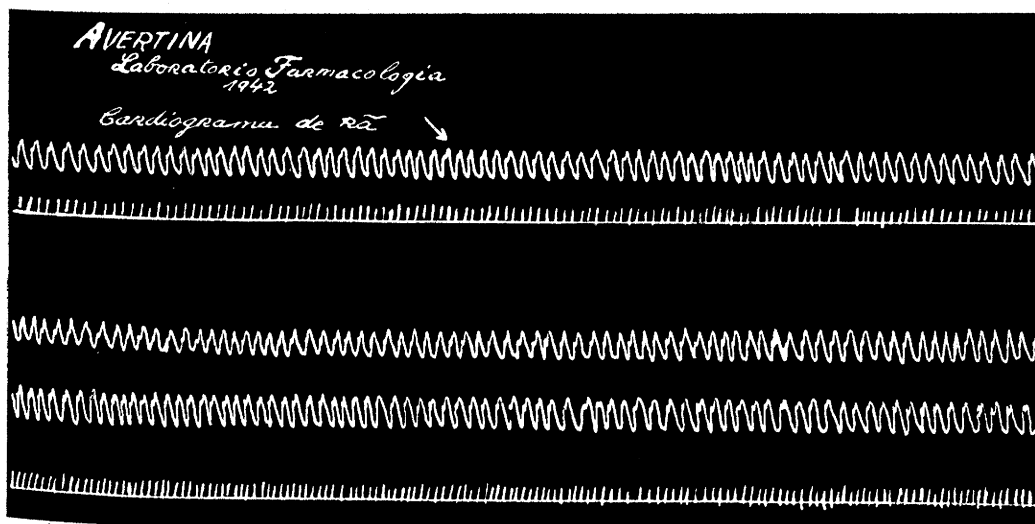


Fig. 1 — A ação da avertina sobre o coração da rã é quasi nula. Durante a anestesia não se registram modificações no cardiograma.

animal levanta pela primeira vez a cabeça, após ter sofrido, de minuto em minuto, uma excitação da córnea por meio de um fio de cabelo, batendo 10 a 20 vezes sobre a mesma, e o momento em que o animal começa a andar.

Este tempo aumenta pela ação da fome e da desnutrição e diminui quando se emprega a tireoidina, administrando-o antes da avertina.

Parece que igualmente a coramina diminui consideravelmente este tempo segundo Gert Eichenberg, "confirmadas por nossas experiências em cães."

Eliminação da avertina

A eliminação da avertina se faz quase totalmente pelo rim em estado de ácido urobromálico. Na urina vamos encontrar a quase totalidade de bromo administrado na avertina. Traços levíssimos podem ser encontrados no suor e na bilis. Mas a avertina eliminada pela bilis é novamente reabsorvida, passando novamente ao fígado para aí ser novamente unida ao ácido glicurônico e eliminada no estado de ácido urobromálico pela urina.

A sua eliminação começa durante a anestesia, com grande intensidade, encontran-

do-se apenas traços do anestésico 24 horas após e não sendo mais passível encontrá-lo no fim de 48 horas.

A eliminação parece que se apressa, pela ação da tireoidina, segundo Pribram.

Valor narcótico da avertina

A avertina é um bom narcótico pois o número de mortes em consequência desta anestesia é relativamente pequeno. Entre sua dose mínima anestésica e a dose letal mínima, a zona manejável é relativamente muito extensa. Assim para a dose anestésica empregam-se em geral quantidades de 0,25 a 0,35 grs. por quilo de animal e 0,60 a 0,70 grs. para determinar a síncope respiratória.

Alguns sais, parece que agindo sinergicamente, podem alargar esta zona manejável, como os sais de potássio e magnésio, enquanto que outros como os sais de sódio e cálcio, a diminuem consideravelmente sendo portanto desaconselhados durante a anestesia ou mesmo depois dela.

A associação da avertina ao éter parece igualmente trazer uma maior zona manejável.

Ação sôbre o aparelho respiratório

Este anestésico diminue a frequência dos movimentos respiratórios que aumentam em compensação de amplitude, isto é, de volume. Estas modificações dependem de uma ação direta de anestésico sôbre o centro respiratório pois o mesmo reage mais a ação de gás carbônico dado em inalação. Aushuetz acha que essas modificações são divididas igualmente a uma maior concentração do sangue em gás carbônico.

O ritmo respiratório é normal ou pouco modificado, dependendo da concentração do anestésico no sangue.

Se fizermos idênticas experiências em animais com os vagos cortados os resultados vão ser idênticos, havendo ainda a notar que, pela excitação da extremidade cardíaca do vago não se determina a parada do coração, o que parece demonstrar que o nervo está completamente anestesiado.

A avertina age diretamente sôbre o centro respiratório dado-se sempre a morte por parada da respiração.

Ação sôbre o aparelho circulatório

A avertina não age diretamente sôbre o coração. As experiências feitas sôbre corações perfundidos, quer de animais de sangue quente, como de rãs, demonstraram que a sua ação é quase nula. O estudo eletrocardiográfico, tanto de homens como de animais, não demonstrou a menor modificação nas curvas eletrocardiográficas, o que demonstra que sua ação é quase nula sôbre o sistema nervoso autônomo do coração.

Em corações de rãs pode-se, às vezes, perfundindo grandes doses de avertina juntamente com líquido de Ringer, determinar uma parada em diástole do coração mas se lavarmos esses corações com líquido de Ringer puro eles se põem novamente a funcionar.

A ação da avertina sôbre os vasos também é mínima, só se fazendo sentir com doses muito elevadas. Nestas condições os vasos se contraem e nunca se dilatam.

Nestas condições a hipotensão, que é regra na anestesia pela avertina, não pode de-

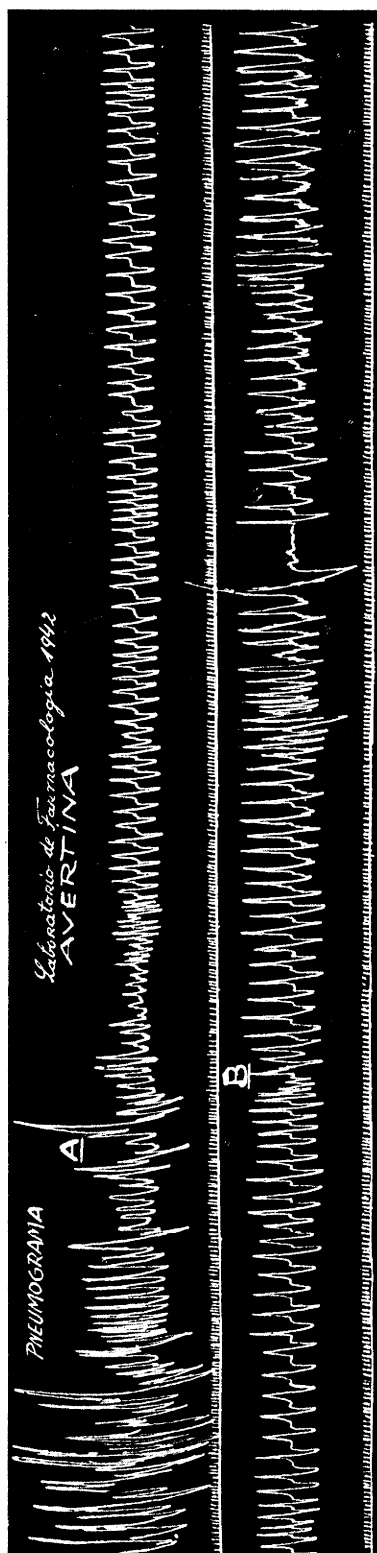


Fig. 2 — O tracado dos movimentos respiratórios do cão anestesiado pela avertina revela uma diminuição da frequência desde o início da anestesia (A) até ao despertar (B) quando a frequência tende gradativamente a voltar à normal

pende do coração ou dos vasos e sim de origem central. Essa hipotensão é tanto mais acentuada quanto maior a dose de anestésico empregada. Há autores que acham mesmo que a anestesia dependeria em parte dessa hipotensão, como Marfori.

Ação sobre o sistema nervoso.

A ação da avertina sobre o sistema nervoso se faz sentir segundo Eichenberg:

- 1) Sobre o cérebro, traduzindo-se pelo estado de sonolência, inconsciência e finalmente sono, mais ou menos profundo, segundo as doses empregadas.
- 2) Sobre o bulbo, atacando os centros respiratórios, vaso-motores e termo-reguladores.
- 3) Sobre a medula, caracterizando-se pela abolição dos reflexos.

E' sobre o cérebro que nós vamos encontrar fixada maior quantidade de avertina durante as anestésias.

Ação sobre o fígado e os rins

A avertina administrada mesmo durante muitos dias consecutivos a animais, não produz lesões hepáticas ou renais que possam ser constatadas pelo exame histológico desses órgãos.

Dosando a bilirubina e a glicose antes e depois das intervenções, em indivíduos submetidos a anestesia avertínica, não se verificam modificações que possam ser imputadas ao anestésico.

Nos exames de sangue apenas se nota, logo após as intervenções, baixa do tempo de coagulação.

O ácido urobromálico, produto da ação de ácido glicurônico sobre o álcool tribromoetilico, é otimamente suportado pelo parênquima renal, não apresentando a urina modificações apreciáveis.

Ação sobre o metabolismo

A sua ação sobre o metabolismo das gorduras parece ser muito pequena ou nula mesmo, segundo alguns autores. A aceto-

núria post-operatória é muito rara. Durante a anestesia há uma ascensão da taxa de glicose, dependente do fígado e talvez dos músculos estriados.

A sua ação sobre o metabolismo das albuminas ainda deixa muitas dúvidas. Nas anestésias pela avertina há sempre uma queda da reserva alcalina que parece depender em grande parte das perturbações respiratórias dos anestesiados.

Doses

As doses anestésicas necessárias para uma boa anestesia variam de acordo com o peso do indivíduo, a idade, o sexo, a altura, a compleição e o estado mórbido.

Em geral não se costuma administrar o anestésico em doses maiores que 0,10 por quilo de indivíduo não ultrapassando de 10 grms. no total.

As crianças são comparativamente mais resistentes, podendo-se muitas vezes empregar até 0,11 grms. e mesmo mais de avertina por quilo. Entretanto a idade mais resistente parece estar compreendida entre 15 e 35 anos em que, às vezes, mesmo usando a dose de 10 grms., não conseguimos anestésias perfeitas e temos então que associar outro anestésico ou aumentar a dose, o que não parece ser muito recomendável a muitos cirurgiões.

As mulheres são em geral mais sensíveis do que o homem e por isso as doses em geral são menores, 0,08 a 0,09. Os velhos são ainda mais sensíveis sendo às vezes profundamente anestesiados com doses de 0,07 por quilo. Nos indivíduos obesos a dose total de anestésico não deve nunca ultrapassar 10 grms. Nos fracos ela deve ser semelhante à usada para as mulheres ou menor ainda.

Para ser administrada deve a avertina ser dissolvida em água à temperatura do corpo do doente, não ultrapassando nunca 40° c. por se poder decompor e dar origem ao ácido bromídrico e aldeído dibromoacético. A maior parte dos anestesistas usam hoje a solução a 2 ½ % que parece ser a que melhores resultados dá. Depois de ser feita a solução deveremos sempre submetê-la à prova do vermelho Congo. Consiste em,

numa pequena amostra da diluição anestésica, derramar uma ou duas gotas de vermelho a 1 %, que se não existirem na solução as duas substâncias de decomposição acima citadas, continuará a dar a cor vermelha e, em caso contrário, se tornará violeta-azulada.

A administração deve ser feita ou por uma simples sonda retal ou, o que é mais prático, pela sonda apropriada de Butzengeiger.

Depois de introduzido o líquido não se deve permitir o refluxo do mesmo pois se eliminaria grande quantidade de anestésico e por isso não deve ser a sonda retirada senão no final da operação.

O decorrer da anestesia em geral faz-se sem a mínima excitação. O indivíduo torna-se sonolento, apresentando dificuldade de abrir os olhos e vai perdendo a sua lucidez. Daí passa a uma inconsciência que o leva a um sono no fim de 5 a 15 minutos. Após este período, a anestesia vai-se tornando cada vez mais intensa e o indivíduo dá impressão de dormir profundamente de uma maneira natural. Apenas se notam as modificações citadas na respiração. Em raríssimos casos pode aparecer cianose que parece mais depender, nas anestésias bem encaminhadas, de algum obstáculo das porções superiores do aparelho respiratório que da ação da avertina sobre o centro da respiração. É frequente, contudo, em toda a anestesia, a queda da língua que pode obstruir as vias aéreas. É por isso muito recomendável obrigar um auxiliar a sustentar o maxilar inferior, durante todo o tempo da anestesia. O acordar é muito suave e o doente apresenta uma amnesia completa não só do ato operatório mas da anestesia e mesmo um pouco anterior. Depois de acordar deixa-se novamente dormir por mais 1 a 4 horas

podendo entretanto ser despertado facilmente.

Nesta anestesia os reflexos vão desaparecendo paulatinamente, mas é interessante fazer notar que o reflexo óculo-palpebral desaparece em geral, que os reflexos cutâneos e tendinosos e o reflexo da tosse, conservam-se durante toda a anestesia. A pupila continua a reagir à luz só se dilatando grandemente quando há tendência a síncope respiratória.

Na anestesia por via venosa, recomendada por Kirschner, e que está completamente abandonada, recomendava-se o emprego de 0,03 por quilo de indivíduo de uma solução a 3 % de avertina.

Os únicos acidentes que de imediato pode apresentar a anestesia pela avertina é a tendência a asfixia por paralisia respiratória que só aparece quando é quasi atingida a dose letal, e a hipotensão que em geral só é grave nos casos citados. As retites e retocolites parecem correr unicamente por conta de uma má preparação do anestésico.

Os outros acidentes são mais complicações post-operatórias que propriamente acidentes anestésicos.

No tétano, coréia e eclampsia tem sido a avertina empregada com bons resultados.

BIBLIOGRAFIA

- Gert Eduardo Secco Eichenberg — Anestesia geral pela Avertina — 1934.
Cushny — Pharmacology and Therapeutics.
Lorenzo Velazquez — Farmacologia Experimental.
Sollman — Manual of Pharmacology.
Edmund and Guns — Basis of Pharmacology.
Jackson — Experimental Pharmacology.